Experimentelle Untersuchungen über die Frage der Nierenschädigung durch Kochsalz, zugleich ein Beitrag zur Historetention dieses Salzes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margarethe Gross, geb. Schmitzdorff
Medizinalpraktikantin aus Brandenburg a. H.

München 1910
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Experimentelle Untersuchungen über die Frage der Nierenschädigung durch Kochsalz, zugleich ein Beitrag zur Historetention dieses Salzes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margarethe Gross, geb. Schmitzdorff
Medizinalpraktikantin aus Brandenburg a. H.

ACAD. LUDOVIC. MAX. BIBL.

München 1910
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent:
Herr Professor Dr. F. von Müller.

Bunge hat zuerst die Ansicht vertreten, dass der Kulturmensch sehr viel mehr Kochsalz zu sich nimmt, als er braucht, und dass die dadurch bedingte starke Chlornatriumausscheidung für die Niere keineswegs gleichgültig sei. Nach ihm ist besonders von französischer Seite eine mehr oder minder schwere Schädigung des Nierengewebes durch Kochsalz behauptet worden; die Versuche sind allerdings zum Teil so angestellt, dass Stückchen überlebenden Nierengewebes ausserhalb des Körpers in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration gebracht und dann histologisch untersucht wurden. Stockvis beobachtete kurze Zeit nach Verabreichung von sehr grossen Kochsalzgaben (8—10 g pro Kilo Tier) an Kaninchen Konvulsionen, Dyspnoe und den Tod der Versuchstiere. Nach etwas geringeren, eben nicht mehr letalen Dosen schwanden die stürmischen Erscheinungen meist schnell, und nur einige Tage lang fand sich Albumen, Blut und Zylinder im Urin der Versuchstiere. Aehnliche, wenn auch leichte Erscheinungen sahen Reichel und Brandenstein nach der subkutanen Injektion von Kochsalzlösungen auch bei Kaninchen. Weiter hat dann E. J. Leopold eine Reihe von Versuchen über Nierenschädigung durch Kochsalz mitgeteilt. Er hat Kaninchen von etwa 2 kg Körpergewicht täglich Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration per os gegeben und, sobald im Urin Eiweiss deutlich nachweisbar war, eine Niere herausgenommen. Das Salz wurde danach weiter gegeben, bis die Tiere entweder starben oder getötet wurden; die beiden Nieren wurden dann histologisch untersucht. Die verabreichten Kochsalzmengen betrugen 0,05 — 0,125 — 0,5 — 1,0 g NaCl in 25 ccm H_2O, also Lösungen von 0,2 —

0,5 — 2,0 — 4,0 % Kochsalz. Meist trat sehr bald Eiweiss auf, auch nach 0,2 % Lösung schon nach fünf Tagen. Die Exstirpation der einen Niere war gewöhnlich nach wenigen Tagen vom Tod der Tiere gefolgt, nur vereinzelte überstanden den Eingriff länger und blieben dann wochenlang mit geringen Eiweissmengen im Harn am Leben. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren fanden sich die Glomeruli meistens gut erhalten, doch werden sie als vergrössert, blutreich oder mit Blut verstopft angegeben, mitunter auch kapsuläre Blutungen erwähnt. Das Epithel der Harnkanälchen war teilweise gut erhalten, zeigte stellenweise geschwollene oder körnig zerfallene Zellen und Vakuolen, nur einmal findet sich die Angabe, dass die Kanälchen wie eine homogene Masse aussahen.

Die Erzeugung einer Nierenschädigung mit deutlich wahrnehmbaren anatomischen Veränderungen durch tägliche Kochsalzgaben von 0,05 g in 0,2 % Lösung wäre eine höchst auffallende Tatsache. Es ist indessen die Frage, ob durch Leopold wirklich einwandfrei bewiesen ist, dass seine Kaninchen durch diese geringen Kochsalzgaben eine Nierenerkrankung bekommen haben.

Kaninchenharn ist so gut wie nie eiweissfrei, eine Trübung bei der Eiweissprobe tritt fast immer ein, weshalb auch Leopold die Nephrektomie erst ausführte bei „deutlich nachweisbarem" Eiweissgehalt. Nun ist aber der Gehalt des Kaninchenharns an Albumen ein sehr wechselnder, er kann für Tage verschwinden oder sehr gering werden, kann aber oft auch sehr deutlich nachweisbar sein. Gerade beim Kaninchen lässt sich irgendeine sichere Grenze, von der ab ein Albumengehalt eine Nierenschädigung bedeutet, nach meinen Erfahrungen durchaus nicht feststellen. Auch die Beschreibung der histologischen Befunde ist nicht überzeugend. Namentlich kann der Befund geschwollener, körnig zerfallener und vakuolisierter Zellen, wie das Fehlen oder die geringe Färbbarkeit einzelner Zellkerne bei der von Leopold angewendeten Paraffintechnik nicht als sicherer Beweis stattgehabter Zellschädigung angesehen werden. Nur die in einem einzigen Fall gemachte Beobachtung, dass einzelne Kanälchen wie eine homogene Masse aussahen und intrakapsuläre Exsudate vorhanden waren, liesse sich mit grösserer Sicherheit im Sinne einer Nierenschädigung deuten. Leider ist in der Arbeit nicht mitgeteilt, in welcher Weise die Versuchstiere gefüttert wurden und wieviel Wasser sie erhielten, Angaben, die zur Beurteilung der beschriebenen Nierenveränderungen von Wichtigkeit wären.

Die Frage, ob Kochsalz wirklich selbst in verhältnismässig geringen Dosen ernstliche funktionelle oder anatomische Schädigungen der normalen Niere verursachen kann, ist nach mehreren Richtungen von grosser Bedeutung. Deshalb unternahm ich es,

auf Anregung von Herrn Dr. A. Heineke, diese Frage zu bearbeiten.

Die Versuchsanordnung ging von der Vorstellung aus, dass die funktionelle Prüfung geeigneter sei, eine beginnende Nierenschädigung anzuzeigen, als das oft nicht eindeutige und speziell bei den Stallkaninchen häufig schwer zu beurteilende histologische Bild. Wissen wir doch durch die Studien von Leube, Senator, Heubner u. A., dass Eiweissausscheidung keinen absolut eindeutigen Beweis für Erkranktsein der Nieren darstellt, sondern dass auch gesunde Nieren nach physiologischer Inanspruchnahme innerhalb normaler Breiten Eiweiss ausscheiden können. Andererseits ist es bekannt, dass das Freisein des Harnes von Albumen eine Nierenschädigung nicht ausschliesst, eine Erkrankungsform, die von Strauss als analbuminurische Nephritis bezeichnet wurde. Strauss hat Urämie ohne Albumenausscheidung beobachtet, und Heubner fand bei Diphtherienieren deutliche Veränderungen an den Epithelien der Harnkanälchen, ohne dass im Leben Albuminurie nachweisbar gewesen wäre. Auch F. Müller betont, „dass bei Scharlach die Nierenerkrankung früher einsetzen kann als die Albuminurie, und dass die Bleiniere und andere Arten der Schrumpfniere jahrelang ohne Eiweissharnen verlaufen können". Geeigneter eine beginnende und noch nicht hochgradige Schädigung der Nieren anzuzeigen, schien ihr funktionelles Verhalten speziell dem Kochsalz gegenüber, da Weber, Heineke und Meyerstein u. A. experimentell gezeigt haben, dass bei Erkrankungen der Niere die NaCl-Konzentration des Harnes rasch absinkt. Es wurde deshalb in einer ersten Versuchsreihe geprüft, ob einfache Salzzufuhr die normale Niere so stark schädigt, dass ihre Konzentrationskraft abnimmt.

Die Versuchstiere waren Kaninchen von 2—3 kg Körpergewicht, die bei allen Versuchen gleichmässig mit Hafer gefüttert wurden. Die Tiere bekamen täglich mit der Schlundsonde 2—5 g NaCl in 100 ccm Wasser gelöst und ausserdem die einen Wasser nach Belieben, die andern gar keine weitere Flüssigkeit. Der 24stündige Harn wurde gesammelt, mit der Kochprobe auf Eiweiss untersucht und die ausgeschiedene Chlormenge nach der Volhardtschen Menge bestimmt. Jede Versuchsreihe umfasst eine grössere Anzahl von Tieren, die alle im wesentlichen das gleiche Resultat ergaben. Ich bringe deshalb jeweils nur einige typische Versuchsprotokolle als Beispiele.

Tier I erhielt täglich 2 g Kochsalz in 100 ccm Wasser gelöst bei freier Wasserzufuhr. Schon am ersten Tag entleerte das Tier, obwohl ihm zur Verdünnung genügend Wasser zur Verfügung stand, einen Harn, dessen Konzentration der eingeführten Salz-

I.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	NaCl und H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.
10. I.	100 H_2O + 2 gr NaCl	39	2,3	0,89	—
11. „	„	35	2,3	0,80	Spur
12. „	„	96	1,82	1,74	„
13. „	„	120	1,87	2,16	„
14. „	„	94	1,91	1,78	„
15. „	„	29	3,27	0,92	„
16. „	„	79	2,85	2,21	„
17. „	„	103	1,93	1,98	„
18. „	„	96	2,28	2,11	„
19. „	„	55	2,22	1,21	„
20. „	„	107	1,91	2,03	„
21. „	„	43	4,44	1,91	„
22. „	„	49	2,69	2,42	„
23. „	getötet	40	1,40	0,56	„

lösung ungefähr gleich war. Auch weiterhin behielt der Harn einen hohen Salzgehalt, der zum Schluss an einem Tag sogar auf das Doppelte stieg. Die Albumenmengen blieben auch bei der längeren Dauer des Versuches stets gering, es fand sich immer nur eine mässige Trübung, niemals ein Niederschlag.

II.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
27. VIII.	100 H_2O + 2 gr NaCl	—	—	—	—	2,280 kg
28. „	„	kein Harn	—	—	—	
29. „	„	160	1,63	2,62	Spur	
30. „	„	90	2,34	2,10	„	
31. „	„	105	1,63	1,71	„	
1. IX.	„	100	1,81	1,81	„	
2. „	„	95	2,04	1,94	„	
3. „	„	70	2,22	1,55	leichte Trübg.	
4. „	„	105	2,51	2,64	„	
5. „	100 H_2O + 3 gr NaCl	80	2,69	2,15	„	
6. „	„	110	2,63	2,89	Spur	1,995 kg
7. „	„	115	2,74	3.16	„	
8. „	„	96	3,45	3,10	„	
9. „	„	100	3,10	3,16	„	
10. „	„	75	3,45	2,58	„	
11. „	„	85	3,51	2,98	„	
12. „	100 H_2O + 4 gr NaCl	85	3,27	2,78	„	1,890 kg
13. „	„	135	3,21	4,34	„	
14. „	„	120	3,27	3,93	„	
15. „	„	110	3,56	3,92	„	
16. „	„	110	3,45	3,79	„	
17. „	getötet					

Tier II bekam auch zunächst 9 Tage lang 2 g NaCl, dann 7 Tage 3 g und schliesslich noch 5 Tage 4 g Kochsalz, an Wasser erhielt es täglich nur die 100 ccm, in denen das Salz gelöst war. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass trotz der Kochsalzzufuhr niemals wesentliche Eiweissmengen im Urin auftraten. Der Gehalt an Albumen im Urin zeigt leichte Schwankungen, er war jedenfalls nie stärker, als wir bei ganz unbehandelten Tieren beobachteten; zeitweise war der Urin fast ganz eiweissfrei.

Obwohl die NaCl-Konzentration des Urins schliesslich bis 3,56% stieg, konnte bei den entleerten Harnmengen nicht alles eingeführte Salz durch die Nieren herausgeschafft werden. Das Tier machte bis zum Schluss des Versuches einen völlig gesunden Eindruck.

Etwas andere Verhältnisse ergeben sich, wenn man die Tiere nicht langsam ansteigend an starke Kochsalzgaben gewöhnt, sondern ihnen vom ersten Tage an 5 g NaCl pro die verabreicht.

III.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
7.VIII.07	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	2,140 kg
8. „	„	100	1,64	1,64	—	Verbraucht 250 ccm H_2O
9. „	„	165	2,16	3,57	Spur	
10. „	„	170	2,34	3,97	„	
11. „	„	190	2,45	4,66	„	
12. „	„	225	0,91	2,05	„	
13. „	„	198	2,047	4,05	„	
14. „	„	205	2,28	4,67	„	
15. „	„	199	2,57	5,12	„	
16. „	„	150	2,45	3,68	„	
17. „	„	165	2,34	3,86	„	
18. „	—	—	—	—	—	
19. „	100 H_2O + 5 gr NaCl	205	2,51	5,14	Spur	
20. „	„	160	2,28	3,64	„	
21. „	„	165	2,16	3,56	„	
22. „	„	210	2,10	4,42	„	
23. „	„	190	2,34	4,44	„	
24. „	„	240	2,22	5,33	„	
25. „	„	210	2,16	4,53	„	
26. „	„	245	2,22	5,44	„	
27. „	„	205	1,75	3,59	„	
28. „	„	155	2,45	3.80	„	
29. „	„	210	2,28	4,79	„	
30. „	„	195	2,57	5,01	„	
31. „	„	170	2,63	4,47	„	
1. IX. 07	„	190	2,57	4,94	„	
2. „	„	210	2,80	5,88	„	
3. „	„	180	2,51	4,51	„	
4. „	„	250	2,69	6,72	„	
5. „	getötet					

Erhalten sie daneben Wasser nach Belieben, so ertragen sie diese Behandlung oft unbegrenzt lange, ohne vermehrte Eiweissausscheidung zu zeigen, die täglichen Urinmengen sind dabei sehr gross, und die Salzkonzentration steigt selten über 3 %. Bemerkenswert scheint mir, dass sich die Tiere hierbei auf verschiedene Konzentrationsgrade und dementsprechend auf verschiedene Harnmengen einstellten. So zeigt Protokoll III und IV schon am

IV.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	H_2O und NaCl Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.
12. XI.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—
13. „	„	—	—	—	—
14. „	„	275	3,1	8,52	Spur
15. „	„	50	1,35	0,67	„
16. „	getötet	200	3,59	7,19	Trübung
		Blasenh.			
		10	2,57	0,25	„

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)
16,5	0,71	0,77 (0,61) [0,26]	0,87	0,070	31,1	0,26 (1,04)	28,9	0,25 (0,85)

zweiten Versuchstag einen prozentualen NaCl-Gehalt des Harnes von über 2 bezw. 3 %, während in Protokoll V auch nach 14 Tagen

V.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
6. IX.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	2,810 kg
7. „	„	175	1,98	3.48	Spur	
8. „	„	300	1,63	4,91	„	
9. „	„	?	0,70	—	„	
10. „	„	200	1,87	3,74	„	
11. „	„	365	1,81	6,61	„	2,600 kg
12. „	„	205	2,16	4,43	„	
13. „	„	350	1,87	6,55	„	
14. „	„	360	1,75	6,31	„	2,520 kg
15. „	„	215	2,16	4,65	„	
16. „	„	440	1,57	6,94	„	
17. „	„	240	1,69	4,07	„	
18. „	„	385	1,75	6,59	„	
19. „	getötet	195	1,97	3,84	—	
		Blasenh.				
		100	1,12	1,12	—	

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst. (Asche)	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst. (Asche)
18,0	0,82	0,63 (0,38) [0,44]	0,88	0,112	17,4	0,19 (0,69)	24,0	0.11 (0,68)

noch der Salzwert des Urins unter 2 % bleibt. Bei dem letzterwähnten Versuch (V) wurden 5 g NaCl pro die gegeben, bei Versuch IX nur 2 g; trotzdem betrug hier die NaCl-Konzentration des Harns schon am dritten Tage 3 % und stieg am 21. I. bis 4 %.

Gibt man den Tieren 100 ccm einer 5 prozentigen Kochsalzlösung ohne jede weitere Wasserzufuhr, so sind die Harnmengen anfangs grösser als das zugeführte Quantum NaCl-Lösung. Die Tiere verlieren unter starker Körpergewichtsabnahme in den ersten Tagen einen Teil ihres Körperwassers, dann nehmen die Harnmengen ab, und der Salzgehalt des Harnes wächst mehr und mehr (Protokoll VI und VII). Bei einzelnen Tieren trat auch bei dieser

VI.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
27. VIII.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	2,34 kg
28. „	„	200	1,57	3,15	Spur	
29. „	„	200	2,98	5,96	„	
30. „	„	105	3,45	3,62	Trübung	
31. „	„	135	3,39	4,57	starke Trübg.	
1. IX.	Tod	105	3,45	3,62	Niederschlag	

VII.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
1.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	3,275 kg
2.	„	160	2,89	3,82	—	
3.	„	130	3,33	4,33	—	
4.	„	110	3,22	3,54	Spur	
5.	„	—	3,51	—	„	
6.	„	—	3,57	—	„	
7.	„	—	3,92	—	—	
8.	„	60	4,86	2.91	—	
9.	getötet	60	4,85	2,90	Spur	2,310 kg

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)
16,3	0,69	0,76 (0,46) [0,23]	0,90	0,0[illegible]8	28,5	—	27,5	—

starken Kochsalzbelastung des Organismus keine, oder nur eine das physiologische Mass nicht überschreitende Eiweisstrübung des Urins auf (cf. Prot. VII). In der Regel stellte sich aber bald mässige Albuminurie, manchmal auch reichlichere Eiweissmengen im Urin ein (cf. Prot. VI). Trotzdem stieg die NaCl-Konzentration des Harnes allmählich zu hohen Werten an. Ich habe nur ein einziges Mal eine Ausnahme von dieser Regel erlebt. Bei einem Tiere, das sieben Tage lang 5 proz. NaCl-Lösung bekommen hatte, trat zugleich mit starker Eiweissausscheidung und Zylindrurie ein Absinken der NaCl-Konzentration von 6,1 auf 4,6 % ein, trotz Abnahme der Harnmenge (Prot. VIII). Es ist dies zwar der

VIII.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harn-menge	NaCl %	NaCl gr	E.	
12. III.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	2,500 kg
13. „	„	—	—	—	—	
14. „	„	315	2,86	9,0	Spur	
15. „	„	5	2,63	0,12	—	
16. „	„	245	3,63	8,89	Spur	
17. „	„	105	4,33	4,54	Trübung	
18. „	„	65	6,14	3,99	„	
	getötet	40	4,62	1,84	starke Trübg.	2,000 kg einz. Cylinder

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)
17,6	0,87	1,01 (0.61) [0,26]	0,88	0,062	25,1	0,26 (1,04)	29,0	0,25 (0,85)

einzige Fall unter vielen Versuchen, da ich aber eine andere Ursache der Nierenalteration als die Salzbelastung nicht nachweisen konnte, ist der Schluss gerechtfertigt, grosse Kochsalzgaben können in seltenen Fällen zu starker Albuminurie und Zylindrurie führen und die Fähigkeit der Niere schädigen, einen konzentrierten Harn auszuscheiden. In der Regel vermag die Bewältigung grosser Salzquanta aber keine die NaCl-Ausscheidung betreffende Funktionsstörung der Niere verursachen.

Erwähnt sei noch, dass die Nieren dieser Kaninchen sämtlich histologisch untersucht wurden; es fanden sich nie sichere pathologische Veränderungen.

Weitere Versuche an Kaninchen mit toxischer Nephrose sollten die Bedeutung meiner durch funktionelle Prüfung gewonnenen Resultate klarstellen. Es war die Frage, ob unter den obwaltenden Versuchsbedingungen tatsächlich bei einer sicheren, wenn auch geringgradigen Schädigung des Nierenparenchyms durch Gifte, die Salzkonzentration des Urins abnahm. Nur wenn dies der Fall war, konnte ich aus meinen Versuchen den Schluss ziehen, dass durch Salzbelastung meist keine nennenswerte Schädigung der Nierenzellen gesetzt wird.

Bei den Tieren dieser Versuchsreihe wurden durch subkutane Injektion von Urannitrat oder Kaliumbichromat akute toxische Nierenerkrankungen erzeugt, dann wurden wieder zwei Versuchsreihen gemacht. Ein Teil der Tiere bekam neben der zugeführten Kochsalzmenge Wasser nach Belieben, die andern bekamen nur 100 ccm der betreffenden Kochsalzlösung.

Als Beispiel für die erste Reihe kann Protokoll IX und X

IX.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
9. I.	100 H_2O + 2 gr NaCl	29	0,6	0,17	—	Wasserverbrauch etwa 100 ccm
10. „	„	—	—	—	—	
11. „	„	130	3,1	4,03	Spur	
12. „	„	140	1,4	1,96	„	
13. „	„	72	2,5	1,80	„	
14. „	„	55	3,5	1,92	„	
15. „	„	52	3,3	1,71	„	
16. „	„	60	3,6	2,16	„	
17. „	„	69	3,0	2,0	„	
18. „	„	73	2,69	1,96	„	
19. „	„	54	3,27	1,76	„	
20. „	„	85	2,69	2.28	„	
21. „	„	47	4,09	1,92	„	
22. „	„	50	3,4	1,72	„	
23. „	„	82	1,75	1,43	„	keine weitere Wasserzufuhr
24. „	„	50	3,91	1,85	—	„
25. „	„	56	3,56	1,99	Spur	„
26. „	„	40	4,91	1,96	„	
27. „	„	66	3,10	2,64	—	
28. „	„	53	3,68	1,95	Spur	Kaliumbichr. 0,1
29. „	getötet	104	1,46	1,45	Trübung	Im Blasenharn reichlich Cylinder

dienen, obgleich bei dem einen Tier einige probeweise eingeschobene Dursttage das Bild etwas verwirren. Wir sehen zunächst entsprechend den früheren Versuchen gute Konzentration bei geringer Harnmenge, bis dann plötzlich unter der Kaliumbichromat-

X.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	NaCl u. H_2N Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
						3,370 kg
27. XII.	Wasser	—	—	—	—	0,03 Kal. bich.
28. „	„	270	0,23	0,62	Trübung	keine Cylind.
29. „	„	130	0,40	0,52	flockiger Niederschlag	einzelne Cylinder
30. „	100 H_2O + 2 gr NaCl	75	0,75	0,55	starker Niederschlag	einzelne Cylinder
31. „	„	115	0,52	0,59	sehr starker Niederschlag	reichlich Cylinder
1. I.	„	150	0,76	1,14	„	reichl. Cylind.
2. „	„	290	0,17	0,49	starke Trübg.	einz. Cylinder
						3,210 kg
3. „	„ (H_2O Einn. ca. 300 ccm)	475	1,11	5,27	Trübung	zahlr. Cylind.
						2,880 kg
4 „	100 H_2O + 2 gr NaCl	175	1,34	2,34	„	einz. Cylinder
						2,740 kg
5. „	Wasser	—	—	—	—	
6. „	„	—	—	—	—	
7. „	„	—	—	—	—	
8. „	„	—	—	—	—	
9. „	„	—	—	—	—	
10. „	„	—	—	—	—	
11. „	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	2,800 kg
12. „	„	85	2,51	2,13	Trübung	einz. Cylinder
13. „	„	190	3,04	5,77	„	keine Cylind.
14. „	„	90	2,45	2,20	„	„
15. „	„	250	2,80	6,20	Spur	2,880 kg
16. „	„	240	2,51	5,02	„	
17. „	„	190	2,69	5,11	„	
18. „	„	225	2,45	5,51	Trübung	
19. „	„	165	2,86	4,51	Spur	
20. „	„	150	2,74	4,41	„	
21. „	100 H_2O + 6 gr NaCl	100	2,28	2,28	„	
22. „	„	205	2,45	4,91	„	
23. „	„	210	2,16	4,53	„	
24. „	„	265	2,22	5,88	„	
25. „	„	225	2,51	5,64	„	
36. „	„	250	2,04	4,61	„	
27. „	getötet	200	2,16	4,32	„	

Blutserum						Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ)	[Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst (Asche)	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst. (Asche)
17,2	0,62	0,60	(0,36) [0,26]	0,92	0,148	32,2	0,17 (0,72)	23,3	0,15 (0,55)

wirkung die Konzentration stark absinkt, während die Urinmenge erheblich zunimmt. Das Kaninchen IX wurde schon einen Tag nach der Injektion des Nierengiftes getötet, die histologische Untersuchung ergab noch keine deutlichen Veränderungen, obwohl der

Urin schon ziemlich viel Eiweiss und zahlreiche Zylinder enthalten hatte.

Sehr interessant war der Befund bei dem Tier X. Hier war durch eine kleine Dosis von Kaliumbichromat eine Nierenschädigung erzeugt, die sich durch starken flockigen Eiweissniederschlag und zahlreiche Zylinder bemerkbar machte. Neben den 100 ccm Salzlösung nahm das Tier täglich noch ungefähr 200—300 ccm Wasser zu sich. Die Harnmengen blieben trotzdem verhältnismässig klein, die Kochsalzkonzentration des Harnes war schlecht, an einem Tage sogar bedeutend geringer, als man sie bei diesem Futter ohne Salzzufuhr zu finden pflegt. Während der Urin noch ziemlich viel Eiweiss und zahlreiche Zylinder enthielt, begann dann plötzlich ein starkes Ansteigen der Konzentration als Ausdruck beginnender Heilung. Die Harnmengen waren ausserordentlich gesteigert, das Körpergewicht nahm rasch ab, das Tier entleerte also zweifellos beträchtliche Oedeme. Die am 3. I. aufgenommene Wassermenge hat sicher nicht mehr als 300 ccm betragen. Nach einigen salzfreien Ruhetagen mit beliebiger Wasseraufnahme wurden den Nieren grössere NaCl-Mengen zugemutet — 5 g pro die. Obgleich neben vereinzelten Zylindern noch ziemlich viel Eiweiss (deutliche Trübung) ausgeschieden wurde, stellte sich Harnmenge und Konzentration rasch auf eine mittlere Höhe ein, die den Werten bei nierengesunden Kaninchen mit der gleichen Salzzufuhr entsprachen. Trotz der Salzbelastung schwanden Albuminurie und Zylindrurie in wenigen Tagen, und die Niere verhielt sich bezüglich der Salzausscheidung vollkommen wie eine gesunde. Tier Xa zeigt durchaus ähnliches Verhalten.

Aus der zweiten Versuchsreihe (ohne Trinkwasser) zunächst Protokoll XI. Das Tier bekam gleich nach der subkutanen Urannitrat-Dosis täglich 50 ccm 5 proz. NaCl-Lösung per os, ohne weitere Wasserzufuhr. Konzentration und Menge des Urins waren dauernd sehr gering — nur an einem Tag betrug die Harnmenge 160 ccm —, so dass nur ein sehr geringer Teil des zugeführten Kochsalzes wieder herausgeschafft werden konnte. Nach fünf Tagen wurde das Tier durch Verbluten getötet, die Untersuchung des Blutserums ergab die Gefrierpunktserniedrigung d = 1,17 und einen Kochsalzgehalt von 1,96 %. Ich werde auf diese Zahlen noch später zurückkommen. Sehr deutlich illustriert auch Protokoll XII die Wirkung eines Nierengiftes auf den NaCl-Gehalt des Harnes. Das Tier hatte erst neun Tage lang 2 g, dann elf Tage lang 3 g NaCl in 100 ccm H_2O erhalten. Dann bekam

Xa.

Freie Wasserzufuhr.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
27. XII.	Wasser	—	—	—	—	2,960 kg 0,03 Kal.bich.
28. „	„	165	0,70	1,15	Spur	
29. „	„	115	0,46	0,52	geringer Niederschlag	einzelne Cylinder
30. „	100 H_2O + 2 gr NaCl	40	0,23	0,09	Niederschlag	zahlr. Cylind.
31. „	„	155	1,22	1,89	„	„
1. I.	„	210	1,52	3,19	leichter Niederschlag	2,740 kg zahlr. Cylind.
2. „	„	185	1,52	2,81	schwache Trübung	einzelne Cylinder
3. „	„	115	1,81	2,08	Spur	2,800 kg einz. Cylinder
4. „	„	110	2,16	2,37	Trübung	2,700 kg keine Cyl.
5. „	Wasser	—	—	—	—	
6. „	„	—	—	—	—	
7. „	„	—	—	—	—	
8. „	„	—	—	—	—	
9. „	„	—	—	—	—	
10. „	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	
11. „	„	80	2,86	2,28	Trübung	keine Cylind.
12. „	„	225	2,39	5,37	Spur	„ 2,850 kg
13. „	„	220	2,69	5,91	„	keine Cylind.
14. „	„	207	2,22	4,59	„	
15. „	„	360	1,87	6,73	„	2,660 kg
16. „	„	245	1,98	4,85	„	
17. „	„	265	2,22	3,90	leichte Trüb.	
18. „	„	175	2,57	4,49	„	
19. „	„	215	2,51	5,39	Spur	
20. „	„	205	2,51	5,14	„	
21. „	100 H_2O + 6 gr NaCl	210	2,34	4,91	„	
22. „	„	250	2,45	6,12	„	
23. „	„	245	2,51	6,63	„	
24. „	„	300	2,34	6,72	„	
25. „	„	325	2,04	6,62	„	
26. „	„	460	1,87	8,60	„	
27. „	getötet	290	1,11	3,21	„	

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % der feuchten (trock.) Subst.	Tr. R. %	NaCl % der feuchten (trock.) Subst.
17,5	0,64	0,54 (0,33) [0,31]	0,91	0,098	26,1	0,18 (0,64)	23,4	0,12 (0,52)

es 100 ccm 4 proz. Kochsalzlösung ebenfalls ohne weitere Wasserzufuhr. In sechs Tagen wurden 24 g Kochsalz und 600 ccm Wasser gegeben. Die Salzkonzentration des Urins war so beträchtlich (bis 5,4 %), dass 22,1 g NaCl in nur 464 ccm Wasser

XI.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
8. VIII.	—	—	—	—	—	2,225 kg 0,02 Urannitr.
9. „	50 H_2O + 2,5 NaCl	30	0,35	0,10	Spur	
10. „	„	160	1,17	1,87	Trübung	
11. „	„	70	0,87	0,61	Niederschlag	
12. „	getötet	23	0,91	0,21	sehr starker Niederschlag	

δ . . . . . = 1,17
NaCl % . . . . = 1,96
entsprech. δ . . . = 1,19
Rest δ . . . . . = 0,02

XII.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
9 Tage	2 gr + 100 H_2O					
11 „	3 gr NaCl + 100 H_2O					
16. II.	4 gr NaCl + 100 H_2O					
17. „	„	56	5,09	2,8	+	
18. „	„	160	4,39	7,0	+	
19. „	„	25	5,44	1,4	+	
20. „	„	67	4,74	3,2	+	
21. „	„	106	4,97	5,3	+	
22. „	„	50	4,86	2,43		0,01 gr Natriumbichr.
23. „	„	92	3,1	2,9		
24. „	tot aufgefunden	112	2,05	2,3		reichlich Cylinder

wieder ausgeschieden wurden. Auf die geringe Dosis von 0,01 g Kaliumbichromat kehrt sich dieses günstige Verhältnis um, da der Salzgehalt des Harnes von 5 auf 3, dann 2 % absank. Von den nach der Intoxikation gegebenen 8 g NaCl erschienen nur 5,2 g im Harn, und zwar in einer Harnmenge von 204 ccm, also etwas mehr, als dem zugeführten Wasserquantum entsprach.

Nicht in allen Versuchen trat das Absinken des prozentualen NaCl-Gehaltes so rasch und deutlich nach der Injektion des Nierengiftes in Erscheinung (cf. Prot. XIII, XIV, XV, XVI). Häufig war der Effekt der Injektion erst nach 2—3 Tagen zu beobachten, ja manchmal trat nach der Gabe geringer Giftdosen nur eine leichte, vorübergehende Konzentrationsabnahme des Urins zugleich mit stärkerer Albuminurie auf.

Aus den beiden der Kontrolle dienenden Versuchsreihen geht also folgendes hervor. Bei freier Wasserzufuhr führt schon eine

XIII.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
30. XII.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	
31. „	„	153	2,28	2,98	—	
1. I.	„	185	1,83	3,38	Spur	
2. „	„	142	2,63	3,73	Trübung	
3. „	„	150	2,75	4,12	„	0,02 gr Urann
4. „	„	140	2,63	3,68	starke Trübg.	
5. „	„	45	1,4	0,63	„	Cylinder
	getötet	Blasenh.				massenhaft
		120	1,4	1,68	„	Cylinder

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst (Asche)	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst. (Asche)
19,8	0,94	1,12 (0,68) [0,26]	0,95	0,20	28,0	0,39 (1,46	30,4	0,2 (0,72)

XIV.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
30.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	3,140 kg
31.	„	120	2,31	2,77	Spur	
1.	„	220	3,86	8,49	„	
2.	„	175	2,52	4,41	starke Trübg.	
3.	„	110	2,87	3,15	Trübung	
4.	„	170	2,86	4,86	„	0,025 Uran-nitrat
5.	„	120	3,16	3,79	starke Trübg.	Cylinder
6	„	122	1,99	2,42	sehr starke Trübung	„
	Tod	110	1,81	1,98	„	„

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr δ) [Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst (Asche)	Tr. R %	NaCl % feuchte Subst· (Asche)
19,3	1,11	1,32 (0,80) [0,31]	0,83	0,238	28,8	0,48 (1,67)	29,8	0,19 (0,64)

leichte Nierenerkrankung zum Absinken der NaCl-Konzentration des Harnes. Wird die Niere dagegen gezwungen, ihr Möglichstes zu leisten, kann die Salzausscheidung nur durch möglichst hohe Konzentration des Urins ohne weitere Abgabe von Körperwasser bewerkstelligt werden, so erzwingt meist erst eine stärkere Erkrankung der Niere die Oligochlorurie. Bei geringen Giftdosen

XV.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr	E.	
27.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	3,145 kg
28.	„	155	2,39	3,70	Spur	
29.	„	205	2,57	5,26	„	
30.	„	120	3,56	4,27	Trübung	0,02 gr Urannitrat
31.	„	130	3,39	4,40	kräftige Trüb.	
1.	„	228	1,63	3,71	Niederschlag	keine Cyl. viele Epithel.
	getötet	Blasenh. 30	1,12	3,70	„	massenhaft Zellen, Detritus, Cylinder

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ)	[Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)	Tr. R. %	NaCl % der feuchten S. (Asche)
13,8	0,95	1,15 (0,40)	[0,25]	0,91	0,122	28,6	0,34 (1,20)	29,8	0,25 (0,83)

XVI.

Datum	NaCl u. H_2O Zufuhr	Harnmenge	NaCl %	NaCl gr		
30. XII.	100 H_2O + 5 gr NaCl	—	—	—	—	3,080 kg
31. „	„	160	2,28	3,64	Spur	
1. I.	„	190	2,16	3,10	„	
2. „	„	95	3,28	3,11	Trübung	
3. „	„	84	3,45	2,89	„	
4. „	„	125	4,04	5,05	„ Cylinder	0,05 Kaliumbichrom
5. „	„	65	4,74	3,08	starke Trübg.	2,630 kg massenhaft
	getötet	Blasenh. 60	2,16	1,29	„	Cylinder und Detritus

Blutserum					Leber		Muskel	
Tr. R. %	δ	NaCl % (entspr. δ)	[Rest δ]	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % feuchte Subst. (Asche)	Tr. R %	NaCl % feuchte Subst. (Asche)
17,8	0,74	0,82 (0,50)	[0,24]	0,82	0,046	28,6	0,27 (0,94)	23,9	0,14 (0,60)

sinkt deshalb der Salzgehalt des Harnes meistens erst nach Tagen erheblich ab, während es allerdings nach grossen Giftgaben auch unter den erwähnten Bedingungen rasch zu Oligochlorurie kommt.

Auch bei den Nierenerkrankungen des Menschen ist es ja bekannt, dass nur in einem Teil der Fälle die Ausscheidung des

Kochsalzes erschwert ist, dass selbst bei akuten Nephritiden hohe NaCl-Werte des Harnes erreicht werden können (cf. Bittorf, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94). Andererseits kann ja auch in solchen Fällen, wo meist diluierter Harn entleert wird, unter gewissen Umständen ein konzentrierterer Urin ausgeschieden werden. So wurde bei einem Bleischrumpfnierenkranken der II. Abteilung mit Herzhypertrophie und erheblicher Blutdrucksteigerung nach starken Durchfällen ein Ansteigen des spezifischen Gewichtes auf 1028 beobachtet, ohne merkliche Zunahme der geringen Eiweissmenge des Harnes. Bei einem anderen Schrumpfnierenkranken dagegen veranlassten starke Durchfälle wohl ein Absinken der Harnmenge, das spezifische Gewicht blieb aber völlig unverändert niedrig, 1009 bis 1010, und der Kranke wurde weitergehend urämisch. Die Kochsalzausscheidung nach einmaliger Gabe von 15 g war in diesem Falle sehr verringert.

Ich kehre zu meinen experimentellen Erfahrungen zurück. Wie muss nach der Gesamtheit der gemachten Beobachtungen die Frage der Nierenschädigung durch Kochsalz beantwortet werden? Unter zahlreichen Versuchen wurde nur ein einzigesmal stärkere Albuminurie und Zylindrurie zugleich mit Absinken der Salzkonzentration des Harnes bei starker Kochsalzbelastung der Niere beobachtet. Es muss angenommen werden, dass in diesem Falle eine erhebliche Schädigung des Nierenparenchyms durch NaCl vorgelegen hat. Beobachtete ich doch bei den Intoxikationsversuchen, dass die Tiere unter gleichen Bedingungen, also bei Verhinderung sonstiger Wasseraufnahme als dem NaCl-Lösungswasser, in den meisten Versuchen erst bei intensiverer Erkrankung der Niere diluierten Harn entleerten. Bei allen anderen Versuchen trat indessen bei grossen Kochsalzgaben ausser leichter, häufig schwankender Albuminurie keine nachweisbare Nierenaffektion, insbesondere kein Absinken der NaCl-Konzentration des Urins auf. Auch bei den Tieren, denen Trinkwasser zur Verfügung stand, wurde niemals fortgesetzte Verminderung des prozentualen Salzgehaltes im Urin beobachtet. Bei den Intoxikationsversuchen mit freier Wasserzufuhr sank dagegen nach der Giftinjektion die NaCl-Konzentration des Harnes stets sofort und zwar dauernd stark und fortschreitend ab (vergl. auch Versuch 14—17 bei Heineke und Meyerstein), also auch schon bei leichter und beginnender Erkrankung des Nierenparenchyms. Die gewonnenen Versuchsresultate berechtigen somit zu dem Schluss, dass durch starke Kochsalzbelastung der normalen

Niere in der Regel keine irgend nennenswerte Schädigung des Organes herbeigeführt wird. Auch die Regeneration des erkrankten Kanälchenepithels wird durch grosse Kochsalzgaben nicht nachteilig beeinflusst.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass auch beim Menschen, sowohl bei akuten wie bei subakuten und chronischen Nierenerkrankungen, selbst wiederholte grosse NaCl-Gaben keine die Niere selbst betreffende Schädigung erkennen liessen. (Bittorf l. c.; Bittorf-Jochmann, D. A. f. klin. Med. 89.)

Abgesehen von den Fragen, zu deren Beantwortung die Versuche angestellt wurden, ergaben sich im Laufe der Untersuchung noch eine Reihe interessanter Tatsachen, die zu weiterer Bearbeitung aufforderten. Auffallend war zunächst die grosse Harnmenge, die die Tiere in den ersten Tagen der Salzdarreichung ausschieden, wenn ausser der NaCl-Lösung keine weitere Flüssigkeit aufgenommen wurde. Die entleerte Urinmenge war anfangs regelmässig grösser als die zugeführte Wassermenge, und eine weitere Vermehrung der Salzgabe ohne verstärkte Wasserzufuhr führte meist noch einmal zu einer vorübergehenden Steigerung der ausgeschiedenen Harnmenge. Dabei mussten die Tiere natürlich Körperwasser hergeben. Nach einigen Tagen nahm die Harnmenge dann allmählich ab, während die Konzentration des Urins nach und nach anstieg und so hohe Werte erreichen konnte, dass ein Ueberschuss von Wasser aus der Salzlösung für den Körper gewonnen wurde (cf. Prot. XII).

In einem Teil der Versuche gelang es den Tieren, mittels der grossen anfänglichen Harnmengen in den ersten Tagen die ganze zugeführte Salzmenge im Urin auszuscheiden, ohne dass der NaCl-Gehalt des Harnes mittlere Werte überschritt. Der zeitweilige Verlust einer erheblichen Menge des Körperwassers scheint eben keine wesentliche Schädigung zu bedeuten, so dass der quasi bequemere Weg der Ausscheidung in grösseren Mengen weniger konzentrierten Harnes zuerst beschritten wurde. Häufig wurde aber trotz grosser Harnmengen auch in den ersten Tagen nur ein Teil des Salzes im Urin ausgeschieden (cf. Prot. XIII).

Es blieb also hier gleich anfangs ein Teil des Salzes im Organismus zurück, da eine andere Ausscheidungsmöglichkeit ja kaum in Betracht kommt. Wie schon Voit betonte und nach ihm die meisten Untersucher bestätigten, können die mit dem Stuhl

ausgeschiedenen Kochsalzmengen bei der Bilanz vernachlässigt werden, vorausgesetzt, dass keine Diarrhöen auftreten. Durchfälle wurden bei meinen Versuchstieren nie beobachtet; ebensowenig kommt die Ausscheidung mit dem Schweiss in Betracht bei Tieren, die während der ganzen Versuchsdauer ruhig bei Zimmertemperatur in ihrem Käfig sassen.

Obwohl also bei manchen Versuchen gleich in den ersten Tagen Salz retiniert wurde, dauerte die Abgabe von Körperwasser noch fort, die Harnmenge betrug zunächst noch mehr, als das eingeführte Flüssigkeitsquantum, und die NaCl-Konzentration des Urins stieg kaum über mittlere Werte. Man wird hier vor die Frage gestellt, warum nicht schon anfangs unter dem Einfluss retinierten Salzes mehr an Körperwasser gespart wurde, warum das Salz nicht in konzentrierterer Lösung ausgeschieden wurde, da sich doch höhere prozentuale Salzwerte des Harnes im weiteren Verlauf fanden. Vielleicht ist eine weitere Erklärung unnötig, vielleicht fanden gewisse Salzmengen im Blute und in den Geweben Platz, ohne dass dadurch schon ein zwingender Grund zu Wasserretention gegeben war. Man darf aber auch daran denken, das geschilderte Verhalten durch die Notwendigkeit zu erklären, neben dem Kochsalz die Abbauprodukte des Stoffwechsels zu beseitigen. Die Anhäufung solcher Stoffe im Körper ist wohl für das Leben bedrohlicher als die Retention des Kochsalzes, ihre Ausscheidung wäre bei höherer Salzkonzentration des Urins vielleicht mehr und mehr zurückgedrängt worden. Es sind das freilich nur Vermutungen, da ich diesbezügliche Untersuchungen nicht vorgenommen habe. Die bei den Salztieren gefundenen erhöhten Reststickstoffwerte des Blutserums weisen indessen auf solche Deutung hin. Ich werde hierauf später noch kurz zu sprechen kommen.

Es wurde oben erwähnt, dass es der Niere hie und da gelang, im weiteren Verlauf des Versuches fast alles Salz zu bewältigen, ja selbst noch Wasser einzusparen. In der Regel wurden aber nach und nach erhebliche Salzmengen retiniert.

Dies war namentlich dann der Fall, wenn die Harnausscheidung plötzlich fast völlig versagte. Ich habe zweimal beobachtet, dass trotz fortgesetzter täglicher Gaben von Kochsalzlösung schliesslich tagelang, bis zum Exitus, nur wenige ccm eines hochkonzentrierten Urins ausgeschieden wurden. Die betreffenden Beobachtungen bedürfen aber durchaus weiterer Kontrolle und Klarstellung.

Ueber die Bedeutung und den Umfang der Salzretention, wie über ihre Beziehung zur Wasserretention bei Nierenkrankheiten herrscht noch keine völlige Uebereinstimmung. Strauss hat zu-

erst die Ansicht vertreten, dass eine Störung der Kochsalzausscheidung, neben anderen kausalen Momenten, eine Ursache der renalen Hydropsien sein könne, und eine Reihe von Autoren haben sich dieser Anschauung angeschlossen. Andererseits wurde die Salzretention lediglich als Folge mangelhafter Wasserausscheidung aufgefasst (Marischler, P. F. Richter, Georgopulos). Mohr, neuerdings Bittorf und Jochmann wiesen auf die gegenseitige Unabhängigkeit der Kochsalz- und Wasserelimination und -retention hin. Durch Organuntersuchungen wurde von Mohr und von Ingelfinger bei nicht ödematösen Schrumpfnierenkranken Kochsalzanhäufung im Organismus nachgewiesen.

Es ist einer der Vorteile des Tierversuches, durch starke Uebertreibung gewisser Bedingungen ihre Einwirkung auf den Körper klarer erkennen zu lassen, als dies in der menschlichen Pathologie möglich ist. Obwohl bei meinen Tierexperimenten die Versuchsbedingungen derartig waren, wie sie unter natürlichen Verhältnissen nie vorkommen können, war es vielleicht möglich, einen Beitrag zur Frage der Salzretention ohne Wasserretention speziell bei Erkrankung der Nieren zu liefern. Es schien mir deshalb wichtig, zu untersuchen, in welchem Maasse das Blut und die Organe an der Aufstapelung des retinierten Kochsalzes bei gesunden, andererseits nierenkranken Tieren beteiligt waren.

Ein Teil der Tiere wurde deshalb zum Abschluss des Versuches oder wenn die Kaninchen einen schwerkranken Eindruck machten, durch Verbluten aus der Carotis getötet und das Blut, die Leber, die Nieren und eine grössere Menge Muskulatur zur Untersuchung entnommen. Im Blutserum wurde Gefrierpunktserniedrigung, Trockensubstanz, Kochsalz, Stickstoff und Reststickstoffgehalt bestimmt. Die Kochsalzuntersuchung geschah nach Volhardt-Arnold, die Stickstoffbestimmung nach Kjeldal, die Gefrierpunktsbestimmung mit dem Beckmannschen Apparat. Bei der Reststickstoffbestimmung wurde immer darauf geachtet, dass das Filtrat von der Eiweissfällung weder Biuretreaktion noch mit Ferrocyankalium eine Trübung gab. Von Blut, Muskel und Leber wurde die Trockensubstanz durch Trocknen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure bestimmt. Ein grösserer Teil der Organe, der zur Chlornatriumbestimmung dienen sollte, wurde auf dem Wasserbad getrocknet, pulverisiert und bei 100 Grad im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz gebracht. Von diesem Pulver wurden gewogene Mengen von ungefähr 1 g in der Platinschale mit zirka 10 ccm einer 5% Kalziumacetatlösung und 10 ccm Kalziumhydroxydlösung versetzt und auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Dieses Gemenge wurde zunächst sehr vorsichtig mit kleiner Flamme erwärmt, bis kein Spritzen mehr zu befürchten war, und dann kurze Zeit bis zur vollständigen Weissfärbung vorsichtig geglüht. Die Asche wurde wiederholt mit warmem Wasser und Salpetersäure ausgezogen, dann auf ein schwedisches Filter gespült und das Filter hierauf nochmals in derselben Weise

geglüht. So bekam ich nach kurzer Uebung zufriedenstellende Resultate. Es wurden bei allen Bestimmungen mehrere Kontrollbestimmungen gemacht und nur Werte verwendet, die erst in der zweiten Dezimale Differenzen aufwiesen. Die Angaben anderer Autoren über den Kochsalzgehalt des Blutes und verschiedener Organe normaler Kaninchen sind abgesehen von den Zahlen für das Blutserum spärlich und zeigen keine gute Uebereinstimmung. Ich habe deshalb mit derselben Methode, die nachher auch für die pathologischen Fälle in Anwendung kam, zum Vergleich auch zwei normale Kaninchen untersucht. Diese Werte zusammen mit den entsprechenden Zahlen der anderen Autoren sind auf Tabelle XVII angeführt. In der Tabelle finden sich unter den entsprechenden Rubriken noch mehrere Zahlenangaben, von analogen Versuchen stammend, deren Protokolle nicht in extenso mitgeteilt sind.

XVII.

	No. des Versuches	Blutserum							Leber			Muskel		
		Tr. R. %	δ	% NaCl entspr. δ =		Rest δ	N %	R. N. %	Tr. R. %	NaCl % der feucht. Subst.	Asche	Tr. R. %	NaCl % der feucht. Subst.	Asche
Nomralwerte	a	18,0	0,62	0,54					30,8		0,69	22,5		
	b	20,1	0,63	0,46	0,28	0,35	1,13	0,042	29,5	0,19	0,65	24,2	0,15	0,62
	c		0,63	0,55										
	Nach Brandenst. u. Chajes		0,55 bis 0,61	0,47 bis 0,58				0,022 bis 0,077		0,096 bis 0,146			0,085	
	Nach Heineke u. Meyerstein			0,53 bis 0,59										
Gruppe I	IV	16,5	0,71	0,77			0,87	0,070	31,1	0,26	1,04	28,9	0,25	0,85
	V	18,0	0,82	0,63	0,38	0,44	0,88	0,112	27,4	0,19	0,69	24,0	0,11	0,68
	X	17,2	0,62	0,61	0,36	0,26	0,92	0,148	32,2	0,17	0,72	23,3	0,15	0,55
	Xa	17,5	0,64	0,54	0,33	0,31	0,91	0,098	26,1	0,18	0,69	23,4	0,12	0,52
Gruppe II	VII	16,9	0,77	0,82	0,50	0,27	0,93	0,168	25,1	0,31	1,23	22,3	0,17	0,77
		16,3	0,69	0,76	0,46	0,23	0,90	0,098	28,5			27,5		
			0,81	0,94										
			0,74	0,88										
			0,83	0,96										
Gruppe III	XVI	17,8	0,74	0,82	0,50	0,24	0,82	0,046	28,6	0,27	0,94	23,9	0,14	0,60
Gruppe IV	XIII	19,8	0,94	1,12	0,68	0,26	0,95	0,206	28,0	0,39	1,46	30,4	0,23	0,72
	XIV	19,3	1,11	1,32	0,80	0,31	0,83	0,238	28,8	0,48	1,67	29,8	0,19	0,64
	XV	13,8	0,95	1,15	0,70	0,25	0,91	0,122	28,6	0,34	1,20	29,8	0,25	0,83
	XI		1,17	1,06	1,19	—0,02								
			1,08	1,32										
	VIII	17,6	0,87	1,01	0,61	0,26	0,88	0,062	25,1	0,26	1,04	29,0	0,25	0,85

Die Kaninchen, die neben ihrer Kochsalzlösung beliebig Wasser erhielten, und diejenigen, welche nach Heilung der Nierenaffektion bei Wasserzufuhr wieder normale Ausscheidungsverhältnisse zeigten (Prot. X und X a), konnten bei mittlerer Konzentration und grossen Harnmengen das zugeführte Salz fast vollkommen ausscheiden. Wie Protokoll V zeigt, wurden z. B. in 13 Tagen 65 g NaCl gegeben und etwa 66 g mit dem Harn ausgeschieden. Dementsprechend ist auch der Kochsalzgehalt des Blutes und der Organe von dem der normalen Vergleichstiere nur wenig verschieden. Immerhin sehen wir auch hier eine leichte Zunahme der Kochsalzwerte des Blutserums, der Leber und der Muskeln, am ausgesprochensten bei Versuch IV. Dies scheint mir nicht unwichtig, da es beweist, dass auch ohne zwingende Gründe ein leichter Salzzuwachs des Blutes und der Organe eintreten kann. Bei der Möglichkeit, nach Belieben zu trinken, hätten die Tiere wohl auch die geringe Menge des retinierten Salzes noch ausschwemmen können. Der Trockenrückstand des Blutserums ist etwas vermindert, deutlicher noch der Stickstoffgehalt. Es besteht also wohl eine gewisse Verwässerung des Blutes, nicht genügend aber, um die Zunahme des Salzgehaltes zu verdecken. δ ist etwas gesteigert, die Reststickstoffzahlen zeigen erhebliche prozentuale Vermehrung. Der Trockenrückstand der untersuchten Organe zeigt nur bei Versuch IV sicher pathologische Werte, hier ist er im Muskel deutlich vermehrt.

Die Tiere, welche nur 5 % Kochsalzlösung ohne Wasser erhielten, retinierten, wie erwähnt, meist nach und nach erhebliche Salzquanta, namentlich dann, wenn die oben kurz besprochene starke Abnahme der Harnmenge sich einstellte. Im Blutserum findet sich denn auch konstant wesentliche Vermehrung des Kochsalzgehaltes. Die Gefrierpunktserniedrigung und der Reststickstoffgehalt sind ebenfalls erhöht. Hierbei ist eine Erscheinung zu beobachten, die in noch verstärkterem Maasse bei den nierenkranken Tieren der Gruppe IV wiederkehrt: das Verhältnis von Gefrierpunktserniedrigung und Kochsalzgehalt. Sobald grössere Kochsalzmengen im Körper zurückbleiben, steigt der NaCl-Gehalt des Blutserums verhältnismässig stärker an als die Gefrierpunktserniedrigung, das heisst also, dass das Verhältnis der Chloride zu den Achloriden im Blute wesentlich zu Ungunsten der Achloride verschoben ist. Das zurückgehaltene Kochsalz hat also aus dem Blutserum andere Stoffe verdrängt.

Der Trockenrückstand und der Stickstoffgehalt ist bei allen

Tieren dieser Gruppe verringert, Zeichen bestehender Hydrämie. Der Salzgehalt der Organe wurde nur bei einem Tier untersucht, er zeigt im Muskel fragliche, in der Leber erhebliche Vermehrung.

Bei Besprechung der mit Kaliumbichromat und Urannitrat vergifteten Tiere ist vorauszuschicken, dass; wie erwähnt, bei kleinen Giftdosen und leichter Erkrankung die Salzkonzentration des Harnes nur wenig und allmählich absank; die Untersuchung der betreffenden Tiere ergab etwa die gleichen Resultate, die wir bei Gruppe II kennen gelernt haben. Ich bringe deshalb nur ein Beispiel (XVI).

Anders liegen die Verhältnisse bei den Tieren der letzten Versuchsreihe, bei denen nach schwerer Erkrankung der Nieren der prozentuale Salzgehalt des Urins stark abgesunken war. Trotz der meist kurzen Dauer der Nierenerkrankung ist hier der prozentuale Kochsalzgehalt des Blutserums ausserordentlich stark erhöht. Der Trockenrückstand des Blutserums zeigt normale Werte, nur bei Tier XV ist er stark vermindert. Der Stickstoffgehalt hat etwas abgenommen. Deutliche Hydrämie besteht jedenfalls bei der Mehrzahl der Tiere dieser Gruppe nicht. Die Werte für δ und Rest-N. sind stark erhöht. Bemerkenswert ist wieder, wie wenig die Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung dem steigenden Kochsalzgehalt parallel geht, wie gering also die Menge der Achloride den Chloriden gegenüber geworden ist. Bei Tier XI zeigt der Vergleich weitgehende Verdrängung anderer Substanzen aus dem Blut, der Wert für die Achloride ist sogar um einen kleinen, innerhalb der Fehlergrenzen liegenden Wert negativ geworden. Wie im Blutserum, so ist auch in Leber und Muskeln der prozentuale Kochsalzgehalt stark erhöht. Der Trockenrückstand der Leber zeigt ziemlich normale Werte, der der Muskeln ist beträchtlich vermehrt.

Ich möchte der Gruppe IV noch Versuch VIII angliedern, bei dem ohne Intoxikation allein nach Kochsalzbelastung Absinken der Salzkonzentration des Harnes, stärkere Albuminurie und Zylindrurie einsetzte. Ich glaube, dass auch hier die Alteration der Niere die Erklärung für den im Blutserum gefundenen starken Salzgehalt sein dürfte. Auch die für die Gefrierpunktserniedrigung und den Trockenrückstand des Muskels gefundenen Werte sind recht hoch. Im übrigen nähern sich die Zahlen mehr den in der zweiten Gruppe zusammengefassten Versuchen (ohne Intoxikation).

Was lehrt uns nun der Vergleich der Versuche der II. und IV. Gruppe? Zu beiden Versuchsreihen wurde 5 proz. Kochsalz-

lösung ohne weitere Wasserzufuhr gereicht, bei Gruppe IV aber ausserdem noch artifizielle Niereninsuffizienz durch Giftinjektion erzeugt. Unter dem Einfluss des Nierengiftes haben sich die Verhältnisse so verschoben, wie es nach dem Ergebnis der Urinuntersuchungen zu erwarten war. Der prozentuale Salzgehalt des Blutserums und der Leber, weniger der Muskeln, hat eine starke weitere Steigerung erfahren. Dabei konnte eine Wasserretention nicht stattfinden, im Gegenteil zeigen die Trockenrückstandsbestimmungen des Blutserums etwas, die der Muskeln weit höhere Werte, als bei der Gruppe II. Die Versuche beweisen also, dass unter dem Einfluss einer Nierenerkrankung Kochsalz allein retiniert werden kann. Da aus den Versuchen von Heineke und Meyerstein (14—17) hervorgeht, dass chrom- und uranvergiftete Kaninchen bei Salzbelastung und freier Flüssigkeitszufuhr starke Oedeme bekommen, ist es erlaubt, den Schluss zu ziehen, dass die Kochsalzretention bei Intoxikationsnephrose der Wasserretention gegenüber das primäre, das heisst das Oedembildung veranlassende Moment sein kann.

Es erübrigt noch, auf einzelne Punkte hinzuweisen. Die Menge des im Körper zurückgebliebenen Kochsalzes ist bei den Tieren der Gruppe II und IV sicher recht beträchtlich. Im ganzen sind es gewöhnlich 10—15 g NaCl, die im Urin nicht ausgeschieden wurden. Da das absolute Gewicht der Leber nicht bestimmt wurde — das des Blutserums und der Muskeln ist ja schwer bestimmbar —, kann man die gesamte in diesen Geweben aufgespeicherte Kochsalzmenge nicht berechnen, aber selbst bei der günstigsten Schätzung bleibt die in diesen Organen nachgewiesene Kochsalzmenge weit hinter der Differenz zwischen der aufgenommenen und der mit dem Urin ausgeschiedenen zurück. Es bleibt die Möglichkeit, dass die Ausscheidung teilweise doch auf einem anderen Weg erzwungen wurde, dass auch der Kot grössere Salzquanta enthielt. Leider wurden keine Untersuchungen vorgenommen, gross kann aber die Ausscheidung im Kot bei dem Fehlen der Diarrhöen wohl nicht gewesen sein, das zeigt ja auch der enorme Kochsalzgehalt des Blutserums und der Organe. Die Hauptmenge des Salzes war also wohl in anderen, als den untersuchten Geweben abgelagert worden. Ich denke hier in erster Linie an andere Drüsenorgane, da Fettgewebe und kompakte

Knochensubstanz, die nach Nencki kochsalzärmer sind als die Muskeln, wohl weniger in Betracht kommen.

Die Frage nach dem Gesamtumfange der Historetention liesse sich wohl nur so entscheiden, dass man das betreffende Versuchstier in toto auf seinen Salzgehalt untersucht. Hier sei nur noch einmal darauf hingewiesen, wie hochgradige Steigerungen im Salzgehalt des Blutserums und der Organe noch mit dem Leber verträglich sind.

Es wurde oben bei Besprechung der Gruppe I schon darauf hingewiesen, dass es relativ leicht, ohne zwingende Notwendigkeit gelingt, Kochsalz im Blutserum und den Organen der Versuchstiere anzureichern. In der menschlichen Pathologie hat man bei Nierenkranken häufig Salzretention ohne nachweisbare Zunahme des Körperwassers nachweisen können (z. B. Bittorf-Jochmann l. c.). Es ist keineswegs gerechtfertigt, hieraus den Schluss zu ziehen, Salzretention gebe nie Veranlassung zu Oedembildung. Das nach einmaliger NaCl-Zulage eventuell im Körper zurückgehaltene Salz findet wohl auch beim Menschen oft ohne weiteres im Blut und den Organen Platz. Erst bei fortgesetzter Salzretention muss die Wasserausscheidung ungünstig beeinflusst werden.

Was die hohen Reststickstoffzahlen anlangt, so bilden sie bei den nierenkranken Tieren nichts Auffallendes. Bei den Tieren der Gruppe I und II bestand aber ebenfalls deutliche Vermehrung der stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte im Blutserum. Möglicherweise kam ihre Anhäufung in der Weise zustande, dass ihre Ausscheidung durch die einseitige Belastung der Niere mit Kochsalz zurückgedrängt wurde. Gesteigerter Eiweisszerfall, auf den die progressive Körpergewichtsabnahme hindeutet, vermag die Anhäufung des Reststickstoffes im Blutserum jedenfalls nicht genügend zu erklären.

Noch ein Wort zur Frage der Urämie. Angesichts des sehr hohen NaCl-Gehaltes im Blutserum musste man sich fragen, ob die Tiere irgendwelche Zeichen der Urämie aufwiesen, die nach der Theorie Bohnes durch eine Kochsalzanhäufung im Blut bedingt sein soll. Diese Anschauung wurde von A. Hoffmann u. A. durch experimentelle und klinische Untersuchungen zurückgewiesen. Meine Versuchstiere haben trotz der hohen Kochsalzwerte des Serums niemals Krämpfe oder sonstige unzweifelhaft urämische Symptome geboten. Man kann daraus aber ebensowenig einen zwingenden Schluss gegen die Theorie Bohmes ableiten, wie man in dem hohen Reststickstoffgehalt des Blutserums bei

einem Teil der Tiere einen Beweis gegen die Bedeutung der Reststickstoffretention für das Zustandekommen der Urämie erblicken darf. Meines Wissens sind typische urämische Erscheinungen bei Kaninchen nie beobachtet worden. Falls bei diesen Tieren sich eine der Urämie analoge Intoxikation überhaupt einstellt, tritt sie wohl nicht derart in Erscheinung, dass sie ohne weiteres erkannt werden kann.

Literatur.

Bunge, Bedeutung des NaCl usw. Zeitschr. für Biologie. Bd. 9, 104. 1873.

Stokvis J., Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 21. 1886.

Reichel, Zur Frage des Oedems bei Nephritis. Zentralblatt für innere Medizin. Bd. 19. 1898.

Brandenstein S., Zur Frage der Schädigung von Nierenkranken durch Kochsalz. Beiträge zur klinischen Medizin. Festschrift für Senator. S. 449. 1904.

Leopold J. E., Ueber die Einwirkung von Salzen auf die Nieren. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 60. S. 490. 1906.

Leube, cit. bei Umber.

Senator, cit. bei Umber.

Strauss H., Weitere Beiträge zur Frage der Kochsalzentziehung bei Nephritikern. Therapie der Gegenwart. 1904.

— Untersuchungen über den Wassergehalt des Blutserums bei Herz- und Nierenwassersucht. Zeitschrift für klin. Med. Bd. 60. 1906.

— Zur Frage der Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr bei Herz- und Nierenkranken. Deutsche med. Wochenschrift. 1904.

Heubner, cit. bei Umber.

Müller F., Verhandlungen der deutschen Patholog. Gesellschaft. 1905. Meran.

Weber S., Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktionen. Arch. für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 54. 1906.

Heineke u. Meyerstein, Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 90. 1907.

Voit C., Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München. 1860.

— Physiologie des Stoffwechsels und der Ernährung. Hermann, Handb. der Physiol. Bd. 6. S. 157.

Koranyi A. v., Beiträge zur Theorie und Therapie der Niereninsuffizienz. Berl. klinische Wochenschrift. 1899.

Widal, cit. bei Magnus-Levy. Physiologie des Stoffwechsels. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. C. v. Noorden.

Köwesi u. Roth-Schulz, Die Therapie der Nierenentzündungen. Berl. klin. Wochenschrift. 1904.

Rocyicykowsky v., Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels, mit besonderer Berücksichtigung der chron. Nephritiden. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 51. 1903.

Umber F., Die leitenden Gesichtspunkte in der Beurteilung und Behandlung der entzündlichen Nierenerkrankungen. Med. Klinik. 1905.

Halpern M., Zur Frage des Verhaltens der Chloride im Körper. Festschrift für E. Salkowsky. Berlin 1904.

Brandenstein u. Chajes, Ueber die Folgen subkutaner Kochsalzzufuhr nach Nephrektomien. Zeitschrift für klin. Med. Bd. 57. 1905.

Richter P. F., Experimentelles über die Nierenwassersucht. Berliner klin. Wochenschrift. 1905.

— Die experimentelle Erzeugung von Hydrops bei Nephritis. Beiträge zur klinischen Medizin. Festschrift für Senator. 1904.

Georgopulos, Experimentelle Beiträge zur Frage der Nierenwassersucht. Zeitschrift für klin. Medizin. 60. 1906.

Marischler, Boas Arch. Bd. 7. Heft 4 u. 5.

Mohr L., Ueber das Ausscheidungsvermögen der kranken Niere. Zeitschr. für klin. Medizin. 1904.

Ingelfinger J., Beiträge zur Pathologie der Niereninsuffizienz. Annalen der Münchener städt. Krankenhäuser. Bd. 12.

Bohne J., Ueber die Bedeutung der Retention von Chloriden. Fortschritte der Medizin. 1897.

Dennstedt u. Rumpf, Mitteilungen aus den Hamburger Staatsanstalten. Bd. 3.

Chajes B., Ueber Kochsalzretention in den Organen von Nephritikern. Beiträge zur klin. Medizin. Festschrift für Senator. 1904.

Engels W., Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 51.

Hofmann A., Ueber die Ausscheidung der Chloride bei Nierenentzündung und ihren Zusammenhang mit urämischen Zuständen. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 61. 1898.

Nencki-Simanowska, Das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Experiment. Archiv 34. 1894.

Bittorf-Jochmann, Beiträge zur Kenntnis des Kochsalzstoffwechsels. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 89. 1907.

Lebenslauf.

Ich wurde am 19. Februar 1882 zu Brandenburg a. H. als Tochter des Bankiers C. Schmitzdorff geboren. Bis zu meinem sechzehnten Jahr besuchte ich die höhere Töchterschule in meiner Vaterstadt, von Januar 1900 bis Juli 1903 das humanistische Mädchengymnasium in Karlsruhe, wo ich das Zeugnis der Reife erwarb. Nachdem ich als Hörerin ein Semester in Göttingen und vier Semester in Leipzig studiert hatte, machte ich dort mein Physikum. In den klinischen Semestern war ich in Heidelberg und in München immatrikuliert. Hier beendete ich am 1. Dezember 1908 mein medizinisches Staatsexamen.